

DOI: 10.26693/jmbs03.07.090

УДК 616.24-002.5-08-078:57.083.3

Говардовська О. О.

## РОЛЬ НЕОПТЕРІНУ ТА БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У МОНІТОРИНГУ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ЛЕГЕНЕВОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Харківський національний медичний університет, Україна

olgasencheva98@gmail.com

Проведено дослідження щодо вивчення динаміки рівнів вмісту неоптерину та біомаркерів запалення у хворих на туберкульоз легенів з різним ефектом на лікування стандартними режимами протитуберкульозної терапії. В дослідженні взяли участь 80 хворих на активний туберкульоз легень, зареєстрованих за 1 та 2 категорією, що отримували лікування згідно діючого на момент реєстрації наказу МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі». Показано, що при ефективному лікуванні відбувається вірогідне поетапне зниження вивчених показників та їх нормалізація наприкінці терапії. При уповільненому та негативному ефекті на лікування показники залишаються стабільними. Вказані тенденції дають можливість використовувати неоптерин у комплексі з біомаркерами запалення, як моніторинговий показник ефективності лікування.

**Ключові слова:** туберкульоз легенів, неоптерин, біомаркери запалення, моніторинг лікування, ефективність лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом НДР кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ «Прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легенів шляхом вивчення ефективності різних схем хіміотерапії», № державної реєстрації 0116U004974.

**Вступ.** Однією з актуальних задач поставленою перед фтизіатрією на сучасному етапі розвитку є створення нових протитуберкульозних препаратів (ПТП) та організація нових ефективних режимів лікування туберкульозу (ТБ). Вирішення цієї задачі неможливе без визначення достовірних показників, що можуть використовуватися для моніторингу ефективності лікування. У цьому аспекті, вивчення рівнів біомаркерів у процесі лікування ТБ стандартними режимами є завданням науковців [17].

Неоптерин (2-аміно4-гідрокси6-птеридин) є індикатором стану клітинно-опосередкованого імунітету. Цей біомаркер синтезується активованими моноцитами, макрофагами та дендритними клітинами при стимуляції гамма-інтерфероном виробленим Т-лімфоцитами [6, 8, 10, 12, 11, 17]. Неоптерин активно вивчається в аспекті розвитку та діагностики багатьох інфекційних захворювань, в тому числі і ТБ [8, 14, 16]. Відомо, що матеріалом для дослідження можуть бути сироватка крові, сеча, плевральний випіт, бронхо-альвеолярні промивні води [7, 8, 10, 11]. При ТБ неоптерин розглядається перш за все, як діагностичний маркер цієї хвороби, як індикатор «переходу» латентної форми до активної та як показник для моніторингу ефективності протитуберкульозної терапії (ПТТ) [1, 5, 6, 8, 10, 14].

Попередні дослідження вмісту неоптерину у крові та сечі хворих на ТБ показують значну варіативність рівня показника та визначають деякі відмінності в залежності від факторів туберкульозного процесу. При вивченні клінічної форми ТБ, встановлено що високі рівні неоптерину відзначаються при інфільтративному ТБ, менші при формуванні туберкуломи та значно менше при фіброзно-кавернозній формі [1, 2]. Подібні дані мають дослідження, щодо неоптерину при різних ступенях поширення специфічного запалення в легенях – значне підвищення при помірно поширеному, менше при обмеженому та значно менше при поширеному ТБ [9]. В залежності від типу випадку ТБ більш високі показники встановлені при повторних, ніж при нових випадках ТБ [6]. У пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/СНІД/ТБ вміст неоптерину в сироватці крові є удвічі вищим у порівнянні з хворими на ТБ з негативним ВІЛ-статусом [15]. Також вивчені були рівні неоптерину в залежності від властивостей мікобактерії туберкульозу (МБТ) – її генотипу [5] та наявності або відсутності мультирезистентності [6]. Неоптерин вивчений, як маркер диференційної діагностики ТБ та неспецифічних захворювань легень та плевритів [7, 11, 13, 15, 17, 20].

Гаптоглобін (ГБ), церулоплазмін (ЦП), серомукоїди (СМ) – комплекс біомаркерів запалення (БЗ), які незважаючи на неспецифічність, можуть відображають активність туберкульозного процесу, як процесу хронічного запалення, а також можуть бути використані для моніторингу ефективності лікування ТБ.

Огляд літератури останніх років показує, що вивчення динаміки вмісту неоптерину у пацієнтів з різним ефектом лікування раніше не проводилося, а отже його роль в моніторингу ефективності протитуберкульозної терапії залишається невизначеною.

**Мета дослідження** – визначити динаміку рівнів вмісту неоптерину та БЗ у пацієнтів з позитивним та уповільненим і негативним ефектом на лікування стандартними режимами ПТТ, а також визначити роль неоптерину як моніторингового показника ефективності лікування.

**Матеріали та методи дослідження.** В дослідженні взяли участь 80 хворих на активний ТБ легень, зареєстрованих за 1 та 2 категорією, що отримували лікування згідно діючого на момент реєстрації наказу МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі» [3]. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Хворих було розподілено на групи: до першої групи увійшли 30 пацієнтів з позитивним ефектом лікування наприкінці інтенсивної фази (ІФ) – після 2-х місяців ПТТ, у цих пацієнтів відзначалося припинення бактеріовиділення підтвержене бактеріоскопічним дослідженням (М), заживлення деструкції легеневої тканини або позитивна динаміка визначена рентгенологічним дослідженням, значне зменшення клінічних симптомів, збільшення маси тіла. До другої групи увійшли 50 пацієнтів з уповільненим ефектом лікування, коли конверсія мокротиння та заживлення деструкції легеневої тканини відбувалося після 90–120 доз ПТТ, та відповідно ІФ була подовжена, а також негативним ефектом, коли після 120 доз ІФ встановлена «Невдача лікування», відповідно до наказу № 620 [3]. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Усі пацієнти перебували на лікуванні та під диспансерним наглядом у Обласному протитуберкульоз-

ному диспансері № 1 та Обласній туберкульозній лікарні № 1.

Після закінчення ПТТ результати оцінювалися за класифікацією: «Вилікуваний» – пацієнт з позитивними результатами М або культуральних тестів (К), які були позитивні на початку лікування і стали негативні в кінці і мінімум, в одному з попередніх досліджень; «Завершив лікування» – пацієнт, який отримав весь призначений курс лікування, мав негативні результати М і К протягом періоду лікування від його початку; «Помер» – пацієнт, який помер в період лікування, незалежно від причини смерті (ТБ або інша причина); «Перерване лікування» – пацієнт, який перервав лікування на 2 місяці або більше, незалежно від причин; «Невдача лікування» – пацієнт, з позитивним результатом М і/або К на 90–120 доз, або по клініко-рентгенологічній картині при негативному результаті М і К, або пацієнти, у яких виявлена мультирезистентність за даними тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ), в незалежності від результатів М і К на момент отримання ТМЧ [3, 4]. В залежності від кінцевого результату лікування друга група була розділена на підгрупи: А – ефективне лікування, тобто пацієнти з результатами «Вилікуваний» та «Завершив лікування» (n = 30), Б – неефективне лікування, тобто пацієнти з результатами «Помер» та «Невдача лікування» (n = 20).

Характеристика груп порівняння середній вік у першій групі склав 38,4 р., у другій групі – 46,9 р., у контрольній групі – 39,9 р.. Співвідношення нових випадків до повторних у першій групі склало 16,6% до 83,3%, у другій групі – 30% до 70%. Позитивне молекулярно-генетичне обстеження мали 74,4% першої групи та 86% другої групи. Бактеріовиділення методом М виявлено у 83,3% першої групи та 94% другої групи. Всі пацієнти мали позитивний К аналіз на щільні живильні середовища з використанням апаратури MGIT BACTEC та/або засів на тверде середовище Левенштейна-Йенсена. Відповідно до результатів ТМЧ МБТ з чутливістю до ПТТ мали 56,6% першої групи та 54% другої групи, інші пацієнти першої та другої групи мали моно чи полірезистентний ТБ. При радіологічному дослідженні деструкція легеневої тканини була визначена у 77,7% та 94% у першій та другій групах, відповідно. За клінічною формою 96,6% першої групи та 78% другої групи мали інфільтративний ТБ, решта – дисемінований. Таким чином, відповідно до основних критеріїв, групи можна порівнювати між собою.

Забір діагностичного матеріалу для моніторингу проводили у 3 етапи: 1 – на початку ІФ ПТТ; 2 – наприкінці ІФ – після 60 доз у першій групі, після 90-120 доз у другій групі; 3 – для першої групи та

другої групи підгрупи А наприкінці підтримуючої фази (ПФ) ПТП, після 6 місяців лікування для пацієнтів з ТБ зі збереженою чутливістю до ПТП та через 12 місяців для ТБ з моно-полірезистентністю до ПТП, для другої групи підгрупи Б при встановленні результату «Невдача лікування».

Вміст неоптерину у сироватці крові хворих на ТБ та практично здорових донорів визначали за допомогою Awareness Technology Stat Fax 303 Plus Microstrip Reader (США) з використанням стандартного набору реактивів «Neopterin-96», виробництва «IBL» (Німеччина). Був застосований метод конкурентного імуноферментного аналізу, коли невідома кількість антигену в досліджуваному зразку і фіксована кількість ферментованого міченого антигену конкурує за сайти, що зв'язують антитіла (кролик-анти-неоптерин). Обидва комплекси антиген-антитіло зв'язуються з лунками покритих антитілом. Незв'язаний антиген видаляється змивом. Інтенсивність кольору, що розвивається після інкубації субстрату, обернено пропорційна кількості антигену в зразку. Результати зразків визначаються за стандартною кривою. Вміст БЗ гаптоглобіну (ГБ), церулоплазміну (ЦП), серомукоїдів (СМ) визначалися спектрофотометричним методом на стандартних наборах, вироблених «Реагент» (Україна).

Оскільки розподіл параметрів відрізнявся від нормального був використаний непараметричний критерій Манна-Уїтні, при цьому значущі відмінності вважалися такими при рівні  $p < 0,05$ . Статистична обробка даних проходила з використанням програмного забезпечення Statistica 6.1. (StatSoft).

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Результати визначення вмісту неоптерину та БЗ на етапах лікування представлені у **табл. 1**. Вміст неоптерину був вірогідно ( $p < 0,05$ ) вищим у пацієнтів з ТБ на початку лікування, ніж у групі контролю. Різниця вмісту складала 47,5% та 53,2% з першою та другою групою, відповідно, при цьому вірогідної різниці між групами з позитивним ефектом лікування та уповільненим та негативним ефектом ліку-

вання на первинному етапі не відзначалося ( $p > 0,05$ ). Це може свідчити про подібну активацію клітинно-опосередкованого імунітету, незалежно від реакції на лікування в майбутньому. Поетапна динаміка неоптерину у групах порівняння представлена на **рис. 1**. Вірогідної різниці між показниками у пацієнтів з різним ступенем тяжкості захворювання, а також чутливості або резистентності до ПТП не знайдено.

Вміст вивчених БЗ в обох групах пацієнтів з ТБ достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищував показники контрольної групи. ЦП в першій групі був вищий на 52,5%, у другій – на 45,4%, ГБ в першій групі був вищий на 52,5%, у другій – на 48,5%. Значне підвищення мали СМ, в першій групі їх рівень був вищий на 216,9%, у другій – на 285,7%, різниця між групами може бути пов'язана з більшою долею деструктивних змін в легенях та дисемінованих форм ТБ. Вірогідної різниці між показниками в групах порівняння хворих на ТБ не виявлено, що може бути ознакою рівнозначної системної відповіді організму на запалення.

На другому етапі моніторингу неоптерину та БЗ, у групі з позитивним ефектом лікування відзначалося достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження середніх показників. Неоптерин знизився на 25,5%, ЦП – на 24%, ГБ – на 23,2%, СМ – на 36,5%. У другій групі, навіть за умови подовження лікування на 1–2 місяці, такої динаміки немає, наприкінці ІФ – неоптерин та вивчені показники запалення залишаються стабільними та достовірно не відрізняються від попередніх.

На третьому етапі моніторингу у пацієнтів з позитивним ефектом лікування значення вивчених показників наблизилися до норми та вірогідно не відрізнялися від контрольних, окрім ЦП. За вказаний термін, відбулося достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження неоптерину на 62,4%, ГБ – на 42,4%, СМ – на 77,8 %. У другій групі підгрупі А від початку лікування показник неоптерину вірогідно не змінився, на відміну від першої групи. Показники ЦП та СМ підвищився на 27,2% та 5,2%, відповідно. Рівні

**Таблиця 1** – Вміст неоптерину та біомаркерів запалення в сироватці крові хворих на туберкульоз легенів на етапах моніторингу та у контрольній групі

| Етапи моніторингу   |                   | 1 етап             |                    | 2 етап           |                  | 3 етап            |                  |
|---------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|
| група               | контрольна        | 1                  | 2                  | 1                | 2                | 1                 | 2                |
| Неоптерин (нмоль/л) | 5,56 ± 2,079      | 11,71 ± 2,476*     | 10,44 ± 1,43*      | 8,72 ± 1,62      | 10,57 ± 2,18     | 4,4 ± 1,41#       | 12,56 ± 2,43#    |
| ЦП (мг/л)           | 141,84 ± ± 15,161 | 215,32 ± ± 13,387* | 205,18 ± ± 12,896* | 193,67 ± ± 12,1* | 209,0 ± ± 20,78* | 227,32 ± ± 16,22* | 247,98 ± ± 48,4* |
| ГБ (г/л)            | 0,99 ± 0,096      | 1,51 ± 0,091*      | 1,47 ± 0,079*      | 1,16 ± 0,22      | 1,46 ± 0,1*      | 0,87 ± 0,08       | 1,21 ± 0,2       |
| СМ (S-H)            | 1,54 ± 0,142      | 4,88 ± 0,803*      | 5,94 ± 0,925*      | 3,1 ± 0,38*#     | 5,15 ± 0,73*#    | 1,08 ± 0,57#      | 6,53 ± 1,72*#    |

**Примітки:** \* – значимо ( $p < 0,05$ ) відрізняється від групи контролю; # – значимо ( $p < 0,05$ ) відрізняються між групами у відповідному етапі.

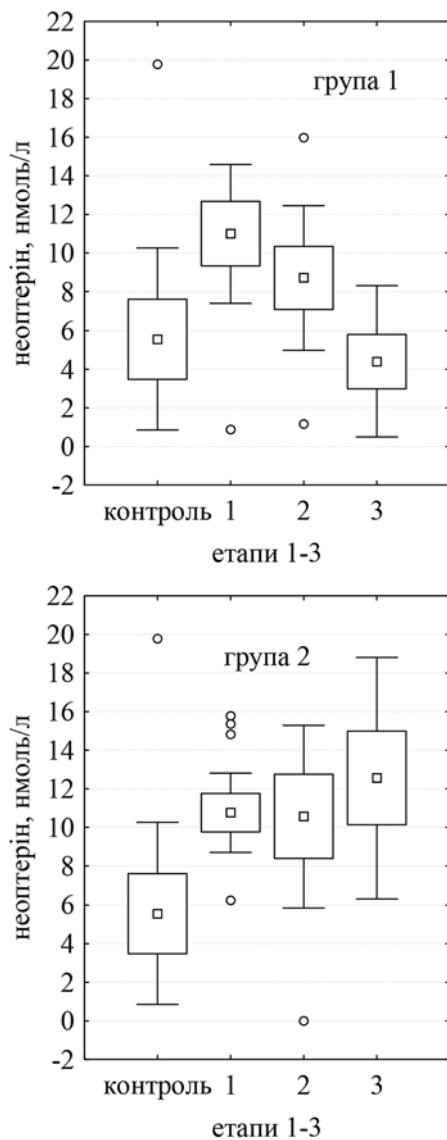


Рис. 1. Діаграми розмаху для неоптерину в динаміці у двох групах

показників у другій групі підгрупі А є вищими за першу групу, що може вважатися негативною прогностичною ознакою щодо вилікування стандартною ПТТ, або рецидиву ТБ та хронізації туберкульозного процесу, що потребує подальшого спостереження за цією групою пацієнтів (табл. 2).

Аналіз останньої проби для другої групи підгрупи Б показав незначне підвищення всіх показників в порівнянні з початковими, що може бути ознакою напруги клітинно-опосередкованого імунітету та хронізації запального процесу. Крім того, 2 пацієнти мали значне підвищення неоптерину у сироватці крові (> 100 нмоль / л), через порушену клубочкову фільтрацію та підвищений рівень креатиніну, їх результати були виключені з підрахунку середніх показників у групі та підгрупі.

Таблиця 2 – Вміст неоптерину та біомаркерів запалення у групі уповільненого та негативного ефекту підгрупах з ефективним та неефективним лікуванням

| Етап моніторингу     | Контроль-на група | 1 етап             | 3 етап            |                   |
|----------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| Група/підгрупа       | Контроль-на група | 2 група            | А                 | Б                 |
| Неоптерін (нмоль/ л) | 5,56 ± ± 2,079    | 10,76 ± ± 1,0*     | 13,2 ± ± 3,33*    | 11,29 ± ± 4,42*   |
| ЦП (мг/л)            | 141,84 ± ± 15,161 | 205,18 ± ± 12,896* | 261,04 ± ± 28,58* | 228,38 ± ± 42,62* |
| ГБ (г/л)             | 0,99 ± ± 0,096    | 1,47 ± ± 0,079*    | 1,12 ± ± 0,27     | 1,44 ± ± 0,17*    |
| СМ (S-H)             | 1,54 ± ± 0,142    | 6,17 ± ± 0,627*    | 6,25 ± ± 2,47*    | 6,9 ± ± 1,88*     |

Примітка: \* – значимо ( $p < 0,05$ ) відрізняється від групи контролю.

Таким чином, наприкінці ПТТ при ефективному лікуванні відзначається зниження показників неоптерину та БЗ до контрольних, окрім ЦП та СМ, а при неефективному лікуванні їх рівні не змінюються від початкових та залишаються значно більшими за контрольні, крім ЦП та ГБ.

#### Висновки

1. При туберкульозі легень визначається вірогідне підвищення неоптерину – біомаркеру активації клітинно-опосередкованого імунітету та біомаркерів запалення – церулоплазміну, гаптоглобіну, серомукоїдів.
2. При позитивному ефекті протитуберкульозної терапії через 2 місяці відбувається зниження неоптерину та біомаркерів запалення, окрім церулоплазміну.
3. У хворих з уповільненим ефектом на протитуберкульозну терапію, коли зберігається бактеріовиділення та спостерігається негативна або в'яла рентгенологічна динаміка більше ніж через 2 місяці від початку лікування, показники запалення та напруги клітинного імунітету залишаються стабільними, на відміну від достовірного зниження при позитивному ефекті. У хворих з результатом «Невдачею лікування» відзначається стабільне підвищення неоптерину та біомаркерів запалення.
4. Вказані тенденції дають можливість запропонувати вивчення динаміки вмісту неоптерину та біомаркерів запалення у сироватці крові, як маркер для моніторингу ефективності лікування та раннього прогнозу його невдачі, для своєчасної корекції схеми протитуберкульозної терапії.

**Перспективою подальших досліджень** є розробка алгоритму ранньої діагностики ефективності лікування туберкульозу легень шляхом вивчення динаміки неоптерину та біомаркерів запалення на фоні стандартних схем хіміотерапії, а також вивчення прогностичної цінності вказаних показників.

## References

- Berdyugina OV, Yershova AV. Issledovanie urovnya neopterin pri raznyih formah tuberkuleznogo vospalitel'nogo protsessa. *Meditsinskiy Alyans*. 2015; 4: 68-72. [Russian]
- Esmedlyaeva DS, Dyakova ME, Blum NM, Kartashova TS. Biohimicheskie osobennosti fibrozno-kavernoznogo tuberkuleza razlichnogo geneza. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta*. 2011; 3: 105-11. [Russian]
- Nakaz MOZ Ukrayiny No 620 04.09.2014 «Unifikovannyi klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy doroslym». [Ukrainian]
- Nakaz MOZ Ukrayiny No 1091 21.12.2012 «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomohy pry tuberkul'ozii». [Ukrainian]
- Titarenko OT, Dyakova ME, Manicheva OA, Esmedlyaeva DS, Dogonadze MZ, Alexeyeva NP, Melnikova NN. Biologichskie svoystva Mycobacterium Tuberculosis i harakteristika vospalitel'nogo otveta pri infiltrativnom tuberkuloze legkih. *Russian Journal of Infection and Immunity. Infektsiya i immunitet*. 2014; 4(3): 221–8. [Russian]
- Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Çimen F, Tarhan G, Çifçi A, Ceyhan İ, Şipit T. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2014 Mar; 3(1): 5-8. PMID: 26786216. doi: 10.1016/j.ijmyco.2014.01.002
- Cok G, Parildar Z, Basol G, Kabaroglu C, Bayindir U, Habif S, Bayindir O. Pleural fluid neopterin levels in tuberculous pleurisy. *Clin Biochem*. 2007 Aug; 40(12): 876-80. PMID: 17531216. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2007.04.009
- Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. *J Biomark*. 2013; 2013: 196432. PMID: 26317013. PMCID: PMC4437389. doi: 10.1155/2013/196432
- Immanuel C, Rajeswari R, Rahman F, Kumaran PP, Chandrasekaran V, Swamy R. Serial evaluation of serum neopterin in HIV seronegative patients treated for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001 Feb; 5(2): 185-90. PMID: 11258513
- Jeon D. Tuberculous Pleurisy: An Update. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2014; 76(4): 153-9. PMID: 24851127. PMCID: PMC4021261. doi: 10.4046/trd.2014.76.4.153
- Lacoma A, Prat C, Andreo F, Lores L, Ruiz-Manzano J, Ausina V, et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2011; 6: 157-69. PMID: 21468168. PMCID: PMC3064422. doi: 10.2147/COPD.S16070
- Mendy J, Togun T, Owolabi O, Donkor S, Ota MO, Sutherland JS. C-reactive protein, Neopterin and Beta2 microglobulin levels pre and post TB treatment in The Gambia. *BMC Infect Dis*. 2016 Mar 8; 16: 115. PMID: 26951717. PMCID: PMC4782376. doi: 10.1186/s12879-016-1447-9
- Mohammed KH, Mobasher AA, Yousef AR, Salah A, El-Naggar IZ, Ghoneim AH, et al. BAL neopterin: a novel marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis and lung cancer. *Chest*. 2001; 119(3): 776–80. PMID: 11243956. <https://doi.org/10.1378/chest.119.3.776>
- Plata-Nazar K, Luczak G, Liberek A, Dudzinska-Gehrmann J, Sznurkowska K, Landowski P, Kaminska B. Evaluation of clinical usefulness of serum neopterin determination in children with bacterial infections. *Acta Biochim Pol*. 2015; 62(1): 133-7. PMID: 25654362. [https://doi.org/10.18388/abp.2014\\_893](https://doi.org/10.18388/abp.2014_893)
- Prat C, Dominguez J, Andreo F, Blanco S, Pallarés A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect*. 2006; 52(3): 169-77. PMID: 16026842. DOI: 10.1016/j.jinf.2005.05.019
- Prasanna JS, Sumadhura C, Karunakar P. Neopterin as a diagnostic biomarker for diagnosis of inflammatory diseases like periodontitis. *J Oral Res Rev*. 2017; 9: 45-9. DOI: 10.4103/2249-4987.201406
- Sigal GB, Segal MR, Mathew A, Jarlsberg L, Wang M, Barbero S, et al. Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial. *EBioMedicine*. 2017 Nov; 25: 112-21. PMID: 29100778. PMCID: PMC5704068. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.018
- Skogmar S, Schön T, Balcha TT, Sturegård E, Jansson M, Björkman P. Plasma Levels of Neopterin and C-Reactive Protein (CRP) in Tuberculosis (TB) with and without HIV Coinfection in Relation to CD4 Cell Count. *PLoS One*. 2015 Dec 2; 10(12): e0144292. PMID: 26630153. PMCID: PMC4668010. DOI: 10.1371/journal.pone.0144292
- Turgut T, Akbulut H, Deveci F, Kacar C, Muz MH. Serum interleukin-2 and neopterin levels as useful markers for treatment of active pulmonary tuberculosis. *Tohoku J Exp Med*. 2006 Aug; 209(4): 321-8. PMID: 16864954. <https://doi.org/10.1620/tjem.209.321>
- Wafaa SE, Adel SB, Azza MH, Lamiaa RI. Serum neopterin level in cases of pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Egyptian Journal of Bronchology*. 2016; 10: 140-6. DOI: 10.4103/1687-8426.184360

УДК 616.24-002.5-08-078:57.083.3

### РОЛЬ НЕОПТЕРИНА И БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В МОНИТОРИНГЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Говардовская О. А.

**Резюме.** Проведено исследование по изучению динамики уровней содержания неоптерина и биомаркеров воспаления у больных туберкулезом легких с разным эффектом на лечение стандартными режимами противотуберкулезной терапии. В исследовании приняли участие 80 больных активным туберкулезом легких, зарегистрированных по 1 и 2 категории, получавших лечение согласно действующему на момент регистрации приказа МЗ Украины от 04.09.2014 г. № 620 «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при туберкулезе».

Показано, що при ефективному ліченні происходит достовірне поетапне зниження изучених показателів і їх нормалізація к окончанию терапії. При замедленном і отрицательном ефекте на лічення показателі остаються стабільними. Указанні тенденції дозволяють використовувати неоптерин в комплексі с біомаркерами воспаления, як моніторинговий показателі ефективності лічення.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, неоптерин, біомаркери воспаления, моніторинг лічення, ефективність лічення.

UDC 616.24-002.5-08-078:57.083.3

### **The Role of Neopterin and Biomarkers of Inflammation in the Monitoring of Treatment Efficacy for Pulmonary Tuberculosis**

**Hovardovska O. O.**

**Abstract.** Neopterin (2-amino-4-hydroxy-6-pteridine) is an indicator of cell-mediated immunity. This biomarker is synthesized by activated monocytes, macrophages and dendritic cells that are stimulated by gamma-interferon produced by T-lymphocytes. In Tuberculosis (TB) science neopterin is considered to be a diagnostic marker of this disease, as an indicator of the activation of TB from the latent form, and an indicator for monitoring the effectiveness of anti-TB therapy. Gaptoglobin (GB), ceruloplasmin (CP), and serumucoids (SM) is a complex of biomarkers of inflammation (BI), which, despite their nonspecificity, can reflect the activity of TB process as a process of chronic inflammation, and can also be used to monitor the effectiveness of anti-TB treatment. Literature review shows that the study of the dynamics of the content of neopterin in patients with different treatment effects has not been performed yet. Therefore its role in monitoring the effectiveness of anti-TB therapy remains unclear.

*The purpose of study* was to determine the dynamic of levels of neopterin and biomarkers of inflammation in patients with positive and delayed or/and negative effects of treatment with standard anti-TB treatment regimens, to determine the role of neopterin as a monitoring indicator of treatment efficacy.

*Materials and methods.* 80 patients with pulmonary TB were included in the study. The first group included 30 patients with positive effect to the anti-TB treatment, which had conversion of bacteria excretion after 60 doses of therapy. The second group included 50 patients with delayed or/and negative effects on treatment, that had conversion of bacteria excretion after 90–120 doses of therapy (subgroup A had 30 patients) and had a result of treatment «Failure» after 120 doses (20 patients). The control group consisted of 20 practically healthy persons. The diagnostic samples were carried out in 3 stages: the first was at the beginning of anti-TB treatment; the second was after 60 doses for the first group, after 90–120 doses for the second group; the third was for the first group and the subgroup A at the end of anti-TB treatment, for the subgroup B with determined of the result of «Failure».

*Results and discussion.* The content of neopterin in blood serum was determined by ELISA method with using of the Awareness Technology Stat Fax 303 Plus Microstrip Reader (USA) and standard set of Neopterin-96 reagents manufactured by IBL (Germany). The content of BI was determined by spectrophotometric method on standard sets produced by «Reagent» (Ukraine). Mann-Whitney criterion was used, while significant differences were considered as such at  $p < 0.05$ . Statistical data processing was performed using Statistica 6.1 software (StatSoft). Significant ( $p < 0.05$ ) increase of all biomarkers was determined at the 1 monitoring stage in both groups of TB patients, in comparison with the control group. Neopterin was higher to 47.5% and 53.2%, GB was to 52.5% and 48.5%, CP was to 52.5% and 45.4%, SM was to 216.9% and 285.7%, in the first and second group, respectively. At the 2 monitoring stage neopterin and BI levels were significant ( $p < 0.05$ ) decrease in the first group. Neopterin decreased on 25.5%, CP was on 24%, GB was on 23.2%, SM was on 36.5%. In the second group there was no such dynamics. At the 3 monitoring stage the levels of the studied indicators approached the norm and did not differ from the control, except CP. In subgroup A levels of all indicators were higher than in first group, and in subgroup B.

*Conclusions.* Positive effect of anti-TB therapy was accompanied by decreasing of neopterin and BI levels. Delayed effect, when bacterial excretion persists and there was a negative x-ray dynamics more than after 2 months of therapy, inflammation and cell immunity parameters were stable. Patients with the result of «Failure» noted a steady increase in neopterin and BI levels. The indicated trends provided an opportunity to propose the study of the dynamics of the content of neopterin and BI, as a marker for monitoring treatment efficacy and early prediction of its failure.

**Keywords:** pulmonary tuberculosis, neopterin, biomarkers of inflammation, monitoring of treatment, treatment efficacy.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 16.08.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування